

**Beeinflussung der Hippursäureausscheidung durch
Bildung von Salicylursäure nach Aspirineinnahme**

von

JÜRGEN WESTERNACHER

aus Nürnberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität
Erlangen - Nürnberg
em. Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

BEEINFLUSSUNG DER HIPPURSÄUREAUSSCHEI-
DUNG DURCH BILDUNG VON SALICYLURSÄURE
NACH ASPIRINEINNAHME



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Jürgen Westernacher
aus
Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt

Korreferent: em. Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 26. November 1973

Disposition

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	6
2. <u>Problemstellung</u>	7
3. <u>Hauptteil</u>	8
3.1. <u>Erster Teil:</u>	8
Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure	
3.1.1. <u>Komponenten</u>	8
3.1.1.1. <u>Glykokoll</u>	8
3.1.1.2. <u>Benzoesäure</u>	9
3.1.2. <u>Kopplung von Glycin und Benzoesäure</u>	10
3.1.3. <u>Syntheseort</u>	10
3.1.4. <u>Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure</u>	11
3.1.5. <u>Hippursäure und Benzoylglucuronid</u>	12
3.1.6. <u>Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen</u>	14
3.1.7. <u>Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen.</u>	14

3.2. <u>Zweiter Teil:</u>	17
Eigene Untersuchungen	
3.2.1. <u>Vorbereitung der Versuche</u>	17
3.2.1.1. <u>Auswahl der Versuchsperson</u>	17
3.2.1.2. <u>Versuchstechnik</u>	17
3.2.1.3. <u>Versuchstechnik während der Medi-</u> <u>kamenteneinnahme</u>	19
3.2.1.4. <u>Wiederfindungsversuche mit</u> <u>Benzoessäure</u>	19
3.2.1.5. <u>Wiederfindungsversuche mit</u> <u>Hippursäure</u>	22
3.2.1.6. <u>Wahl des Pharmakons</u>	23
3.2.2. <u>Durchführung der Versuche</u>	24
3.2.2.1. <u>Leerversuch</u>	24
3.2.2.2. <u>Diätversuch</u>	25
3.2.2.3. <u>Aspirin^R-Versuch</u>	25
3.3. <u>Dritter Teil:</u>	26
Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse	

4.	<u>Diskussion</u>	34
5.	<u>Zusammenfassung</u>	40
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	41

1. Einleitung

Vor über 140 Jahren -1829- gelang es LIEBIG zum ersten Male, Hippursäure aus Pferdeharn zu gewinnen.

Die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus erkannte URE schon 12 Jahre nach ihrer Entdeckung: Ein Kopplungsprodukt, vom Körper synthetisiert aus Benzoessäure und Glycin, mit Entgiftungsfunktion.

Die Ergebnisse von Tierversuchen und von Versuchen am Menschen ließen in der Folgezeit die komplexe Stellung der Hippursäure im Organismus erkennen. Ort und Vorgang der chemischen Synthese sowie individuelle physiologische Einflußgrößen auf die Ausscheidung werden diskutiert. In letzter Zeit sind Nachforschungen über den Einfluß endogener und exogener Faktoren auf die Hippursäureausscheidung, wie beispielsweise Pharmaka, in den Vordergrund gerückt.

Zu diesen aktuellen Fragen liegen - selbst wenn man sich auf Versuche am Menschen beschränkt - eine Vielzahl teils sich widersprechender Forschungsergebnisse vor. In ihrer Gesamtheit vermitteln sie von der Hippursäure ein Bild, das aber noch durch weitere Untersuchungen einer Vervollständigung bedarf.

2. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, zunächst Normalwerte der Hippursäureausscheidung beim Menschen über einen Zeitraum von 12 Tagen zu bestimmen. Gleichzeitig wurde jede Urinprobe auf freie Benzoessäure untersucht.

In einer zweiten Untersuchung, die sich über einen Zeitraum von 10 Tagen erstreckte, wurde versucht exogene Faktoren, die für eine vermehrte Hippursäureausscheidung in Betracht kommen, soweit irgend möglich auszuschalten. Das Ziel war ein möglichst konstanter Hippursäurespiegel. Auch bei dieser Untersuchung wurde geprüft, ob freie Benzoessäure vorhanden war.

In der dritten Untersuchung schließlich (Zeitraum 8 Tage), in der die gleichen Bedingungen wie in der zweiten Untersuchung herrschten, sollte der Einfluß eines Pharmakons (in diesem Falle Aspirin^R) auf die Ausscheidung der Hippursäure ermittelt werden.

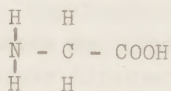
3. Hauptteil

3.1. Erster Teil

Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure

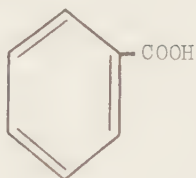
3.1.1. Die Komponenten

3.1.1.1. Glykokoll (Glycin)



Glykokoll, welches die Organe zur Entgiftung von Benzoesäure beanspruchen, ist eine nicht essentielle Aminosäure, die in geringer Konzentration frei im Blut, in Geweben und Organen vorkommt. Sie kann vom Organismus aus Zwischenprodukten des Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsels synthetisiert oder durch hydrolytische Freisetzung aus gespeicherten Proteinen gewonnen werden (STRUWE 1953, LOWE und WILLIAMS 1965 by, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1967, GARFINKEL und LAJTHA 1963). Als Hauptbildungsweg wird die Umwandlung verwandter Aminosäuren wie Serin und Threonin angenommen (WEBB und Mitarbeiter 1966, STROHMEYER und KLINGMÜLLER 1964/1966). Da die Leber in einer bestimmten Zeiteinheit nur begrenzte Glykokoll-Mengen bereitstellen kann (im Mittel 2mM/Std. und 100 g Körpergewicht) ist der Glykokollvorrat beschränkt (ALMQUIST 1953, STRUWE 1953, LANG 1960). Die Glykokollkonzentration in der Leber ist abhängig von ihrem Funktions- und Ernährungszustand.

3.1.1.2. Benzoessäure

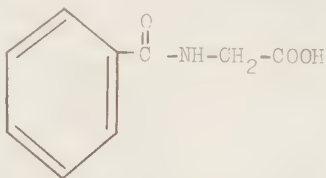


Durch vegetabilische Bestandteile der Nahrung gelangt Benzoessäure wahrscheinlich über eine nicht aromatische Vorstufe, die Chinasäure, in den Organismus. Außerdem wird sie durch Speisen, die mit Benzoessäure oder Parahydroxybenzoessäure konserviert sind aufgenommen (DERACHE et GOURDON 1963, VAN SUMERE 1969, MÖLLER 1961). Fäulnisvorgänge im Darm (STRUWE 1953), fermentative Prozesse (VOLLGRAF 1967) und der Eiweißstoffwechsel liefern kleinere Mengen Benzoessäure (VOLLGRAFF 1967, LANG 1960, BERNHARD und Mitarbeiter 1955). In höheren Dosen ist Benzoessäure toxisch, sie wird nicht gespeichert (LANG 1960), normalerweise rasch resorbiert (VOGEL und Mitarbeiter 1966, SCHANKER und Mitarbeiter 1958) eliminiert durch Konjugation mit Glykokoll und so entgiftet als Hippursäure ausgeschieden.

Über die toxische Dosis beim Menschen werden unterschiedliche Angaben gemacht: Sie liegen im Bereich von 5,7g bis 33g Benzoessäure (STRUWE 1953).

3.1.2. Kopplung von Glycin und Benzoesäure

Ergebnis der Kopplung von Glycin und Benzoesäure ist eine säureamidartige Verbindung - die Hippursäure.



Es handelt sich dabei um einen O_2 -verbrauchenden, fermentativen Vorgang, der endotherm abläuft (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1954). Die dafür benötigte Energie wird aus dem oxydativen Abbau der Brenztraubensäure gewonnen, in Form von ATP gebunden, gespeichert, bei Bedarf durch Spaltung freigesetzt und kann so auf das System, welches die Kopplung vollzieht, übertragen werden (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, ANONYMUS 1968).

3.1.3. Syntheseort

Beim Menschen gilt es als gesichert, daß Hippursäure in der Niere synthetisiert wird - wahrscheinlich auch in der Leber (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, DESPOPULUS 1966). Wie COHEN und MC GILVER 1946 an Rattenversuchen zeigten, wird ausschließlich in diesen beiden Organen Glykokoll und para-Aminobenzoesäure in para-Aminhippursäure verwandelt, wobei die Niere eine 2,5 - 3 mal größere Aktivität als die Leber aufwies.

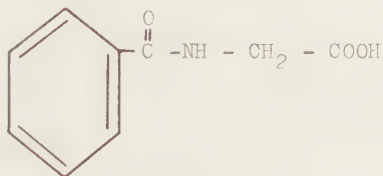
Die Beteiligung der Leber am Synthesevorgang ist ziemlich sicher - Mitochondrien werden als verantwortliche Zellstrukturen angenommen (Struwe 1953, VOLLGRAF 1967,

JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962, LA DOU und Mitarbeiter 1962, LANG 1960). Für diesen Syntheseort spricht, daß hier auch der biologische Prozess der Atmungskette abläuft. Er gilt als Energiespender für die Kopplung von Glycin und Benzoesäure.

Es steht fest, daß die Leber als einziges Organ die Entgiftungsprozesse unabhängig durchführt, während die Niere auf die Glykokollzufuhr durch die Leber angewiesen ist.

3.1.4. Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure

Die Hippursäure ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-NH-CH}_2\text{-COOH}$)



weist folgende Eigenschaften auf:

Chemische:	Molekulargewicht:	179,17
Physikalische:	Schmelzpunkt:	187,5°C
	Dichte:	1,371 bei 20°C bezogen auf Wasser von +4°C
	Brechungsindex:	$n_D = 1,535$ (1,529, 1,760)
	Löslichkeit:	
	leichtlöslich:	in heißem Wasser
	löslich:	in heißem Alkohol
	wenig löslich:	in kaltem Wasser und kaltem Alkohol
	unlöslich:	in Benzol, Petrol- äther, CS_2

in 100ml Chloroform lösen sich 0,11g Hippursäure
in 100ml Äther lösen sich 0,25g Hippursäure
in 100ml Wasser lösen sich 0,35g Hippursäure
(Wasser-temperatur 20°C)

(RÖMPP 1966, RAUEN 1956, FLASCHENTRÄGER und
LEHNARTZ 1966, HALLMANN 1966, TEUCHY und VAN SUMERE
1969, WEISS 1970)

Salze: Ag-, Cu-, Pb-Salze in H₂O schwer
löslich, Fe(III)-Salz unlöslich

3.1.5. Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus kann bis zu einer gewissen Grenze un-
physiologisch hohe Benzoesäuremengen entgiften (STRUWE
1953).

Verschiedene Autoren berichten von 90% bis 95% Hippur-
säure-entgifteter Benzoesäure (FLASCHENTRÄGER und
LEHNARTZ 1957, LA DOU und Mitarbeiter 1962). 1970 wiesen
BRIDGES und Mitarbeiter durch Tracing mit C¹⁴markierter
Benzoesäure nach, daß 1 mg/kg Körpergewicht Benzoesäure
in 12 Stunden zu 100% in Hippursäure umgewandelt wird.
Da diese Versuche nur an zwei Personen durchgeführt wur-
den, haben sie keine allgemeingültige Aussagekraft.
Dagegen stellten BRIDGES und Mitarbeiter im Tierversuch
fest, daß bei hohen Gaben von Benzoesäure (z.B. 50 mg/kg
bei Schwein, Hund u.a.) nach 24 Stunden neben 80% Hippur-
säure auch 20% Benzoesäure-Glucuronid sowie freie
Benzoesäure ausgeschieden wurden.

In Versuchen am Menschen ermittelte SCHACHTER 1957 nach
Natriumbenzoatgaben von 1g-10g per os, daß die Benzoe-
säure-Glucuronsäure-Verbindung bei der Gesamtausschei-
dung einen prozentualen Anstieg von 0,4% auf 3% zu ver-
zeichnen hatte.

G.SCHMIDT hat 1956 unter Mitarbeit von WALZ, DEISEL und BURG DORF nach therapeutischer Adalinalaufnahme Harnuntersuchungen durchgeführt. Er kommt zu dem Ergebnis, daß nach Adalinverabreichung immer vermehrt Benzoesäure im Harn zu finden ist.

Ihren Angaben zufolge kommt freie Benzoesäure im Urin in stark wechselnden Mengen vor.

Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von H. ZIENER (1971), der in frischen Harnproben keine Benzoesäure nachweisen konnte.

Folgende Verfahren wurden von ihm dabei angewandt:

UV-Spektroskopie

IR-Spektroskopie

Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie wurde ausgeführt auf Woelm-F-Platten mit einem speziell entwickeltem Laufmittel bestehend aus:

80ml Chloroform

20ml Cyclohexan

10ml Eisessig

(H.ZIENER 1971)

Mit dieser Methode ist es möglich, im Gegensatz zur Papierchromatographie, Hippursäure und Benzoesäure deutlich zu trennen. (Stark verschiedene RF-Werte).

Lediglich im alten, nicht sogleich angesäuerten Harn konnte ZIENER Benzoesäure nachweisen:

Sie ist vermutlich das Produkt der Hippuricase - eines Enzyms - welches Hippursäure in Benzoesäure und Glycin umwandelt (FLASCHENTRÄGER 1951).

3.1.6. Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen

Die von verschiedenen Autoren angegebenen Werte über die tägliche normale Hippursäureausscheidung weisen erhebliche Differenzen auf:

BÖHMER und Mitarbeiter 1933:	Tagesmittelwert 0,1-1,0g
LANG und LEHNARTZ 1953:	Tagesmittelwert 0,7g
FLASCHENTRÄGER UND LEHNARTZ 1957:	Tagesmittelwert 0,7g
VAN SUMERE und Mitarbeiter 1969:	Tagesmittelwert 0,392g
CAMIEN und Mitarbeiter 1959:	Durchschnitt 3,3 μ M/ml
PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967:	Durchschnitt 0,8 g/l
SKEDA und OHTSUJI 1969:	Durchschnitt 301 mg/l o 398 mg/l o

Ziemlich einheitlich hingegen sind die Angaben über die Maximalausscheidung unter normalen physiologischen Verhältnissen:

Maximalausscheidung (physiol.) = 1g/die

Als maximal mögliche Hippursäureausscheidung unter unphysiologischen Bedingungen wird der Wert von 1g je Stunde angegeben (SCHACHTER 1957).

3.1.7. Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen

Bei den exogenen Faktoren nehmen Nahrungsmittel die entscheidende Stellung ein.

Man unterscheidet hier danach, ob bei ihnen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt oder unbekannt ist. Jede dieser Gruppen läßt sich wieder danach unterteilen, ob sie beim Abbau im Stoffwechsel Benzoesäure oder Glycin liefern.

Chinasäure, die in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln vorkommt, wird als Hauptursache für eine erhöhte Hippursäureausscheidung angesehen. Durch Aromatisierung und Dehydrierung wird sie in Benzoesäure umgewandelt; diese wiederum wird nach erfolgter Kopplung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD und Mitarbeiter 1955). Die Aromatisierung der Chinasäure soll von Darmbakterien vollzogen werden (BODEL und Mitarbeiter 1959, WILLIAMS 1959, BRIDGES und Mitarbeiter 1970).

1960 wiesen COTRAN und Mitarbeiter nach, daß Darmbakterien am Umwandlungsprozess der Chinasäure beteiligt sind. Durch Neomycingaben, die eine Vermehrung der Darmbakterien bei der Versuchsperson unmöglich machten, fiel der durch Chinasäuregaben zuvor erzielte erhöhte Hippursäurespiegel rapide auf das Niveau des Kontrollwertes (Leerversuch ohne Chinasäure) oder tiefer ab, obwohl weiter Chinasäure aufgenommen wurde.

Andere exogene Benzoesäurelieferanten sind aromatische Bestandteile aus Gemüse. Die Aufnahme von glycinreichen Proteinen, Elastin und Gelatine forciert ebenfalls die Hippursäuresynthese.

Pharmaka können organische Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Ob und in welchem Ausmaß sie Einfluß auf die Hippursäuresynthese bzw. Ausscheidung haben, ist noch nicht vollständig geklärt.

JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962, VOLIGRAF 1967 u.a.) fordern bei der Durchführung des Quicktestes vor Testbeginn ein mehrtägiges, medikamentenfreies Intervall. Sie vermuten erhebliche Einflüsse von dieser Seite,

die sich nicht nur auf die allgemein bekannte Wirkung von Salicylsäurepräparaten (Hippursäure bildende Wirkung) beschränken.

Zu den endogenen Faktoren gehören beispielsweise:

Stoffwechselerkrankungen

Resorptionsstörungen

Parenchymschäden

Leber- und Nierenschäden: Sie beeinträchtigen die Glycin-mobilisation, die Paarung von Benzoesäure und Glycin sowie die Synthese der Hippursäure.

Hyperthyreoidismus

Encephalomyelitis disseminata

Schizophrenie

Anämie (speziell - perniziöse Anämie)

3.2. Zweiter Teil

Eigene Untersuchungen

3.2.1. Vorbereitung der Versuche

3.2.1.1. Auswahl der Versuchsperson

Bei den eigenen Untersuchungen müssen die oben angeführten endogenen Faktoren, welche auf die Hippursäuresynthese oder Hippursäureausscheidung in irgendeiner Weise Einfluß haben, ausgeschaltet sein.

Der Proband muß folglich klinisch gesund sein. Ferner darf die Versuchsperson nicht leicht erregbar sein. Starke psychische Erregung stimuliert die Hippursäureproduktion, sodaß die Hippursäuremenge im Urin bei furchtsamen Personen grundsätzlich höher ist, als bei weniger ängstlichen Menschen (LA DOU und Mitarbeiter 1962, GEORGI 1950).

Der Autor (Alter 26 Jahre, Körpergewicht 61 kg, Größe 160 cm) erfüllte diese Bedingungen.

3.2.1.2. Versuchstechnik

Folgende Arbeitsgänge müssen vollzogen werden: Frischer Urin wird s o f o r t mit 20% Weinsäure auf pH 2-3 angesäuert und gekühlt. (Ausschalten der Hippuricase) 25 ml jeder Harnportion werden dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Dieser Ätherextrakt, mit 2-3 Teelöffel Natriumsulfat entwässert, wird filtriert und im Wasserbad abgedampft, bis ein rötlich-brauner Extrakt am Boden des zum Verdampfen verwendeten Gefäßes übrig bleibt.

Auflösen des Extraktes mit 1ml Alkohol und Auftragen von 0,04 ml der Lösung auf eine Woelm-F-Kieselgel-Platte.

Die Platte wird in ein Laufmittelgemisch (80ml Chloroform, 20ml Cyclohexan, 10ml Eisessig - nach Ziener) gestellt, wo sich die Substanzen in circa 1 1/2 Stunden auftrennen.

Unter einer UV-Lampe erkennt man nach der Entwicklung auf der Kieselgel-Platte Absorbtionen, die von der in einem bestimmten Abstand vom Start gelegenen Hippursäure ($R_f=0,22$) hervorgerufen werden.

Es konnte jedoch nie ein R_f -Wert (0,79) gefunden werden, der der Benzoesäure entsprach. Die untere Nachweisgrenze für Benzoesäure liegt bei dieser Versuchstechnik bei 2 µg (ZIENER 1972).

Sodann erfolgt das Markieren der Flecken, Abkratzen und Lösen der Substanz mit 5ml Boratpuffer. Den Boratpuffer einwirken lassen (15 min), anschließend zentrifugieren.

1. Messung: Von der klaren überstehenden Flüssigkeit wird mit der Pipette vorsichtig 1ml entnommen und in eine spezielle Quarzküvette gegeben. Der Inhalt dieser Küvette wird im Vergleich zu einer anderen Küvette, in der Boratpuffer ist, zur ersten Messung in einem Spektralphotometer herangezogen. Die vom Spektralphotometer aufgezeichnete Kurve hat ihr $\lambda_{\max}$ bei 223 µ.

2. Messung: Man versetzt die in der Küvette befindliche Flüssigkeit mit zwei kleinen Tropfen frischer konzentrierter NaOH. Gut durchschütteln und abwarten, bis die leicht getrübe Lösung wieder klar ist ($pH=14$). Bei der zweiten Messung mit NaOH erhält man im UV-Bereich einen Kurvenverlauf ohne Maximum.

3. Messung: Sie erfolgt im sauren Milieu: Zugabe von 6 Tropfen konzentrierter H_2SO_4 zu der Flüssigkeit (pH=1-2). Auch hier erhält man vom Spektralphotometer eine Kurve mit $\lambda_{\max} = 223 \mu$. Die quantitative Auswertung erfolgte über eine Eichkurve.

3.2.1.3. Versuchstechnik während der Medikamenteneinnahme

Während des Aspirinversuchs war es notwendig, die Laufzeit der Woelm-F-Kieselgelplatte zu ändern, da sich bei einmaligem Lauf die anfallende Salicylursäure (o-Hydroxy-Hippursäure) und die Hippursäure nicht vollständig trennen lassen.

Zu diesem Zweck wurde die Kieselgel-Platte mit dem Stoffgemisch nach 120 min Laufzeit aus dem Lösungsmittelgemisch genommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Auf diese Weise war es möglich die beiden Säuren vollständig zu trennen. Im UV-Licht zeichnete sich die Salicylursäure durch ihre starke Fluoreszenz aus.

Während des Medikamentenversuchs erwies es sich außerdem als zweckmäßig, nur 0,02 ml des Alkoholextraktes auf die Kieselgel-Platte aufzutragen, da sich bei dieser Konzentration die Salicylursäure und die Hippursäure besser trennen ließen.

3.2.1.4. Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

Um die Brauchbarkeit des beschriebenen Verfahrens zu testen, wurden Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure durchgeführt.

Vorgang: 25 ml frischer Urin, den man sofort mit 20%iger Weinsäure auf pH=2-3 ansäuerte, wurde zuvor

auf freie Benzoesäure überprüft. Ebenso wie bei ZIENER trat niemals freie Benzoesäure auf. Daraufhin wurde eine bekannte Menge Benzoesäure hinzugegeben.

Anschließend wurden die oben unter Versuchstechnik angeführten Arbeitsgänge bis einschließlich Entwicklung der Woelm-F-Platte durchgeführt. Die fertig entwickelte Platte wird unter eine UV-Lampe gelegt, um die verschiedenen Absorptionen, die von der Hippursäure und der Benzoesäure hervorgerufen werden, markieren zu können.

Der Fleck mit dem Rf-Wert (0,79) enthielt die Benzoesäure.

Die weiteren Arbeitsgänge entsprechen wiederum denen der Versuchstechnik: Markieren und Abkratzen des Flecks, Lösen der Substanz mit Boratpuffer, Messen der gelösten Substanz mit Hilfe des Spektralphotometers und die quantitative Auswertung mit Hilfe einer Eichkurve.

Folgende Tabelle 1 zeigt, welche Ergebnisse bei den Wiederfindungsversuchen erzielt wurden.

Tabelle 1: Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure.

Benzoessäure- menge pro 25 ml Urin(μ g)	Benzoessäure im Fleck Soll(μ g)	Benzoessäure im Fleck Ist(μ g)	%der wieder- gefundenen Benzoessäure
2500	100	73,8	73,8%
2500	100	64,3	64,3%
2000	80	64,4	80,5%
2000	80	58,0	72,5%
1500	60	45,0	75,0%
1500	60	50,8	84,66%
1000	40	34,6	86,5%
1000	40	26,5	66,3%
500	20	15,1	75,5%

Ergebnis: Im Mittel wurden 75,4% der hinzugefügten Benzoessäure wiedergefunden.

Weitere Versuchsreihen ergaben, daß mit dem UV-Spektrographen die Nachweisgrenze von Benzoessäure bei einem Grenzwert von 6,7 μ g/ml liegt. Niedrigere Werte lassen keine charakteristischen Benzoessäurekurven erkennen.

Bei der Woelm-F-Platte liegt die absolute Nachweisgrenze bei 1-2 μ g.

3.2.1.5. Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Auch hier wurde zum großen Teil die erwähnte Versuchstechnik beibehalten. Nachdem, wie unter 3.2.1.2. "Versuchstechnik" beschrieben, der Hippursäuregehalt von 25 ml einer Urinportion ermittelt worden war, wurde von derselben Urinportion, die in der Zwischenzeit weiterhin gut gekühlt worden war, nochmals 25 ml genommen und dazu 50% der für 25 ml dieser Urinportion ermittelten Hippursäuremenge gegeben. Dann erfolgte die weitere Aufbereitung und Auswertung nach der oben erwähnten Methode. Bei der Berechnung mußte nun - im Idealfall - ein um 50% höherer Hippursäurewert auftreten als er ohne diese "Zusatz"-Hippursäure ermittelt worden war.

Tabelle 2: Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Hippursäure- menge pro 25 ml Urin (μ g)	wiederge- fundene Hippursäure (μ g)	Ausbeute an zuge-setzter Hippursäure (μ g)	gefundene Menge der zu- gegebenen Hip- pursäure in %
2175 + 1100	3050	875	77,90
2175 + 1100	3150	975	88,63
2950 + 1500	3800	850	56,60
2950 + 1500	3000	1050	70,00
3600 + 1800	5050	1450	80,00
3600 + 1800	4925	1325	73,60
3755 + 1800	5050	1295	71,90
3755 + 1800	5135	1380	76,70

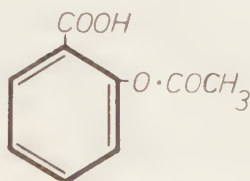
Ergebnis: Im Mittel wurden 74,9% der hinzugefügten Hippursäuremenge wiedergefunden.

3.2.1.6. Wahl des Pharmakons

Als Medikament wurde Aspirin^R gewählt, von dem man vermutete, daß nach dessen Verabreichung vermehrt Hippursäure im Harn zu finden ist.

Summenformel: $C_9H_8O_4$

Konstitutionsformel:



Systematischer Name: Acetylsalicylsäure

Herstellung und Vertrieb: Bayer & Co.

Stoffwechselaktivität:

Die Acetylsalicylsäure wird schnell resorbiert und im Körper schnell (Halbwertszeit etwa 18 Min.) zu Salicylsäure und Essigsäure hydrolysiert. Ein geringer Prozentsatz erscheint unverändert im Urin. Die Salicylsäure ist im Blut an die Plasmaproteine gebunden. Zum größten Teil wird sie über den Urin teils unverändert, teils in Form von Salicylursäure (= o-Hydroxy-Hippursäure), Gentisinsäure und Glukuronid (Äther- und Esterform) ausgeschieden.

Sowohl beim rheumatischen Patienten als auch bei Gesunden bewirkt Aspirin^R eine Anregung der Zellatmung und einen Anstieg des O_2 -Verbrauchs.

Eine wesentliche Bedeutung für die arzneiliche Anwendung von Aspirin^R beruht auf der Beeinflussung des Nebennieren-Hypophysensystems, die im Endeffekt zu einer antiphlogistischen Wirkung führt.

Darüber hinaus hemmt Aspirin^R die Hyaluronidase-Aktivität, den Antistreptolysin-O-Titer, die γ -Globuline und das Fibrinogen.

Ferner wird ein blutzuckersenkender Effekt von Aspirin^R bei Diabetikern beschrieben, daneben aber auch eine Verminderung des Blut-Cholesterin-Gehalts.

Indikationen: Als Analgetikum, Antipyretikum, Antirheumatikum und bei Infarktpatienten.

3.2.2. Durchführung der Versuche

3.2.2.1. Leerversuch

Der Leerversuch wurde durchgeführt, um die folgenden individuellen Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson festzustellen:

Hippursäuremenge mg je Portion Urin

Hippursäuremenge mg% je Portion Urin

Hippursäuremenge mg je Tag

Der Leerversuch erstreckte sich über einen Zeitraum von 12 Tagen, wobei folgende Bedingungen auferlegt wurden:
Ein achttägiges medikamentenfreies Intervall vor Versuchsbeginn.

Ernährung durch Normalkost.

Sofortige Aufarbeitung des Harns - in Ausnahmefällen Säuerung und Kühlung bis zur Untersuchung.

Keine Medikamenteneinnahme während des Leerversuchs.

3.2.2.2. Diätversuch

In dieser Versuchsreihe, die sich über 11 Tage erstreckte, sollte der "Minimalwert" der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson unter "Diätbedingungen" eruiert werden. Damit sollte also aufgezeigt werden, bis zu welchem Minimalwert die Hippursäureausscheidung der Versuchsperson gesenkt werden könne, wenn alle diejenigen Nahrungsmittel nicht aufgenommen werden, die die Chinsäure als Bestandteil enthalten, also Obst, Gemüse, Kaffee, Tee usw.

3.2.2.3. Aspirinversuch

In dem 8 Tage durchgeführten Versuch, in welchem weiterhin Diätkost vorgeschrieben war, sollte ermittelt werden, ob und in welchem Maße Aspirin^R die Hippursäureausscheidung beeinflusst.

Am 23. Versuchstag wurden um 7.15 Uhr 2 Tabletten Aspirin^R = 1g Reinsubstanz eingenommen.

3.3 Dritter Teil

Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse.

In der folgenden Tabelle sind alle beim Leerversuch, beim Versuch mit Diätkost und beim Versuch mit Aspirin^R gemessenen und errechneten Werte zusammengestellt.

Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve (x 100)	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure /ug/ml	Urin- menge ml	Hippursäure je Probe mg% mg ges.	je Tag mg
<u>Ergebnisse des Leerversuchs</u>						
1 a	40	15	8,1	400	12,2	48,8
b	75	10	15,2	655	15,2	99,6
2 a	81	10	16,5	360	16,5	59,4
b	48	10	9,7	550	9,7	53,4
3 a	35	10	7,1	605	7,1	43,0
b	67	10	13,6	650	13,6	88,4
4 a	53	10	10,7	750	10,7	80,3
b	22	10	4,5	870	4,5	39,2
5 a	61	10	12,4	585	12,4	72,5
b	66	10	13,4	405	13,4	54,3
c	64	15	13,0	545	19,5	107,3
6 a	25	10	5,1	750	5,1	38,3
b	53	15	10,7	500	16,1	80,5
7 a	73	12,5	14,8	525	18,5	97,1
b	59	10	12,0	685	12,0	82,2
8 a	81	12,5	16,5	290	20,6	59,7
b	24	10	4,9	530	4,9	26,0
c	12	10	2,5	620	2,5	15,5
9 a	30	10	6,1	675	6,1	41,2
b	27	10	5,5	660	5,5	36,3
c	72	10	14,6	465	14,6	67,9
d	32	10	6,4	560	6,4	35,8

Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve (x 100)	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure /ug/ml	Urin- menge ml	Hippursäure je Probe mg% mg ges.	je Tag mg
10 a	67	10	13,6	405	13,6 55,1	
b	77	10	15,7	585	15,7 91,8	146,9
11 a	64	10	13,0	410	13,0 53,3	
b	49	10	9,9	565	9,9 55,9	109,2
12 a	59	15	12,0	555	18,0 99,9	
b	62	15	12,6	545	18,9 103,0	202,9

Ergebnisse des Diätversuchs

13 a	66	20	13,4	675	26,8	180,9	
b	64	10	13,0	420	13,0	54,6	235,5
14 a	58	10	11,8	455	11,8	53,7	
b	42	10	8,5	595	8,5	50,6	104,3
15 a	53	10	10,7	340	10,7	36,4	
b	44	10	8,9	410	8,9	36,5	72,9
16 a	25	10	5,1	355	5,1	18,1	
b	25	10	5,1	455	5,1	23,2	41,3
17 a	39	10	7,9	190	7,9	15,0	
b	43	10	8,7	510	8,7	44,4	59,4
18 a	57	10	11,6	495	11,6	57,4	
b	38	10	7,7	685	7,7	52,7	110,1
19 a	71	10	14,4	378	14,4	54,6	
b	28	10	5,7	880	5,7	50,2	104,8
20 a	74	10	15,0	365	15,0	54,7	
b	69	15	14,0	230	21,0	48,3	103,0
21 a	63	10	12,8	315	12,8	40,3	
b	63	10	12,8	270	12,8	34,6	
c	22	10	4,5	740	4,5	33,3	108,2
22 a	46	10	9,3	350	9,3	32,5	
b	40	10	8,1	500	8,1	40,5	
c	62	10	12,6	340	12,6	42,8	115,8

Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve (x 100)	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure /ug/ml	Urin- menge ml	Hippursäure je Probe mg% mg ges.	je Tag mg
23 a	72	10	14,6	297	14,6 43,4	

Ergebnisse des Aspirinversuchs

(um 7.15 Uhr Einnahme des Pharmakons)

23 b	53	20	10,7	221	21,4 47,3	
c	45	20	9,1	242	18,2 44,0	134,7
24 a	44	20	8,9	285	17,8 50,7	
b	78	10	15,9	340	15,9 54,1	
c	48	10	9,7	290	9,7 28,1	132,9
25 a	44	10	8,9	750	8,9 66,7	
b	33	10	6,7	415	6,7 27,8	
c	39	10	7,9	515	7,9 40,7	135,2
26 a	44	20	8,9	380	17,8 67,6	
b	76	10	15,5	337	15,5 52,2	
c	49	10	9,9	495	9,9 49,0	168,8
27 a	81	10	16,5	330	16,5 54,4	
b	84	10	17,1	600	17,1 102,6	157,0
28 a	67	10	13,6	360	13,6 49,0	
b	53	10	10,7	517	10,7 55,3	104,3
29 a	56	10	11,4	360	11,4 41,0	
b	44	10	8,9	432	8,9 38,4	
c	39	10	7,9	314	7,9 24,8	104,2
30 a	71	10	14,4	330	14,4 47,5	
b	21	15	4,2	437	6,3 27,5	
c	37	15	7,5	267	11,3 30,1	105,1

Normalkost

31 a	81	10	16,5	508	16,5 83,8	
b	21	20	4,2	830	8,4 69,7	
c	59	50	12,0	650	60,0 390,0	543,5
32 a	39	50	7,9	350	39,5 138,2	
b	67	50	13,6	250	68,0 170,0	
c	81	50	16,5	382	82,5 315,2	623,4

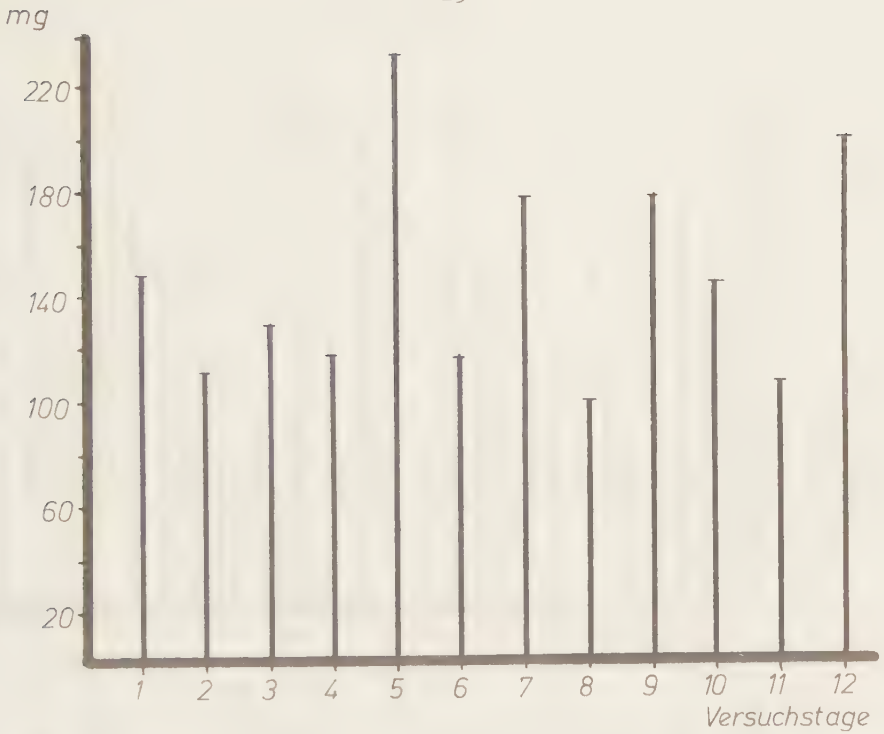


Abb. 1 Leerversuch: Hippursäuremenge (mg) pro Tag

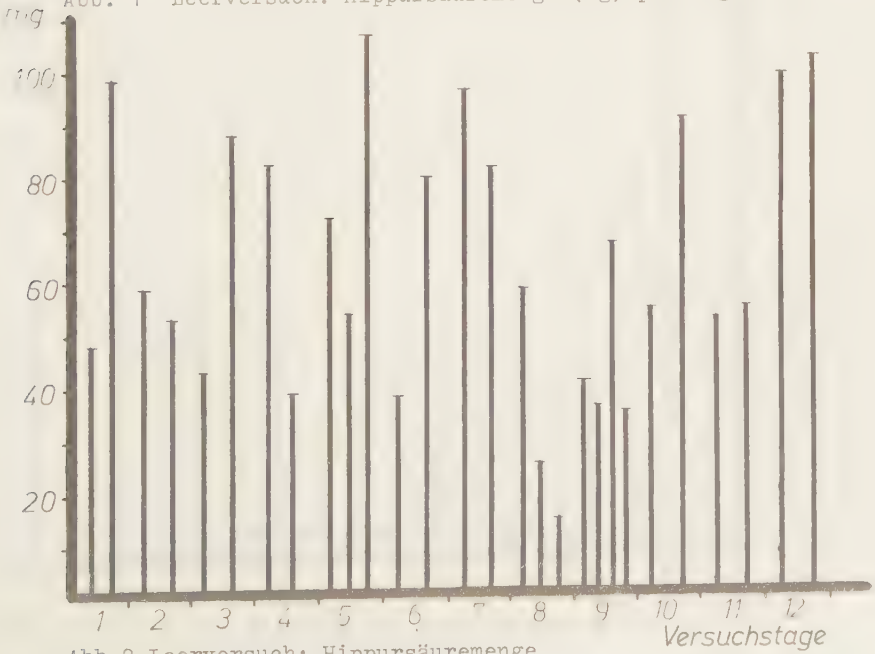


Abb.2 Leerversuch: Hippursäuremenge
(mg) in Portion Urin

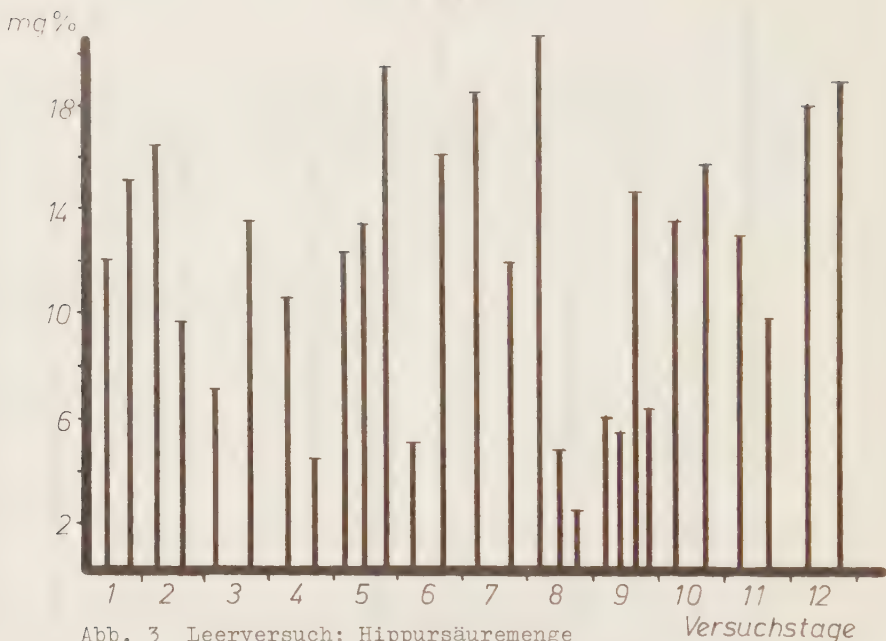


Abb. 3 Leerversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin

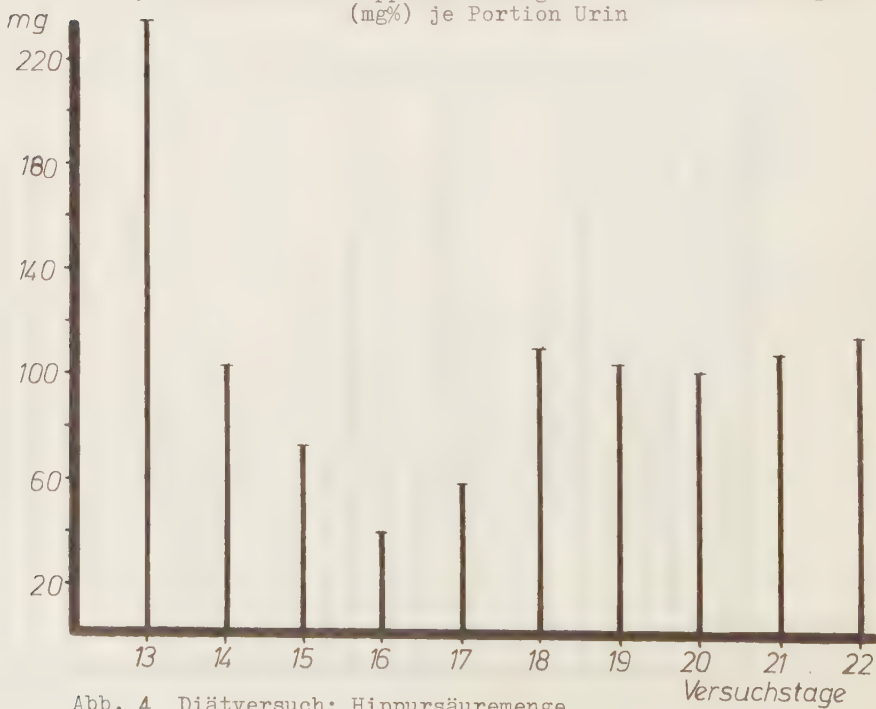


Abb. 4 Diätversuch: Hippursäuremenge (mg) pro Tag

mg

180

140

100

60

20

Abb. 5 Diätversuch: Hippursäuremenge
(mg) je Portion Urin

Versuchstage

mg%

26

22

18

14

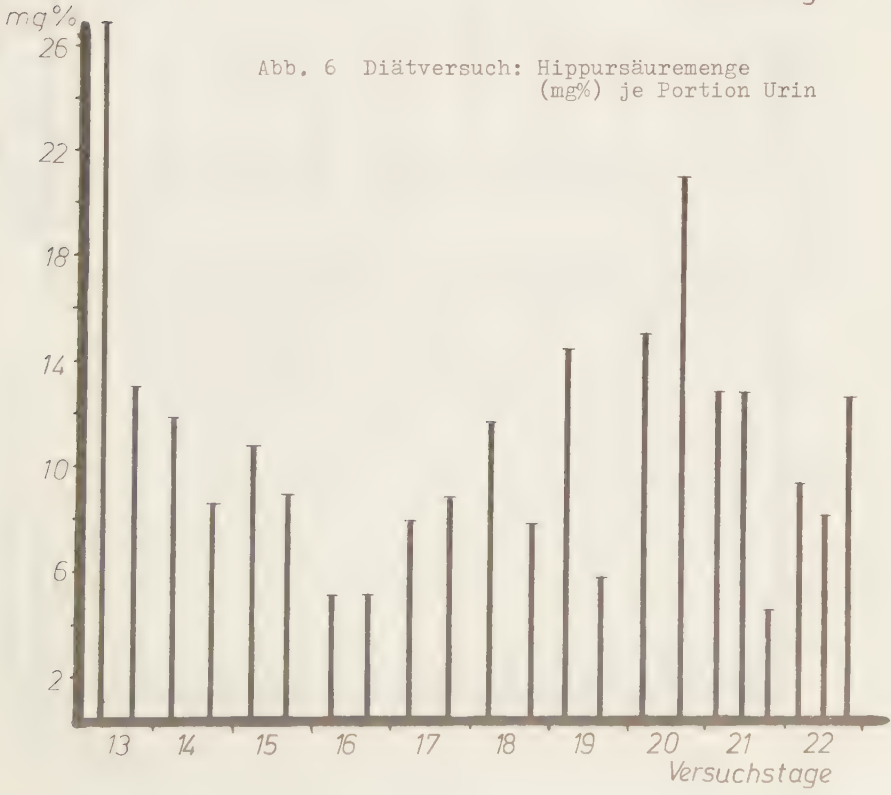
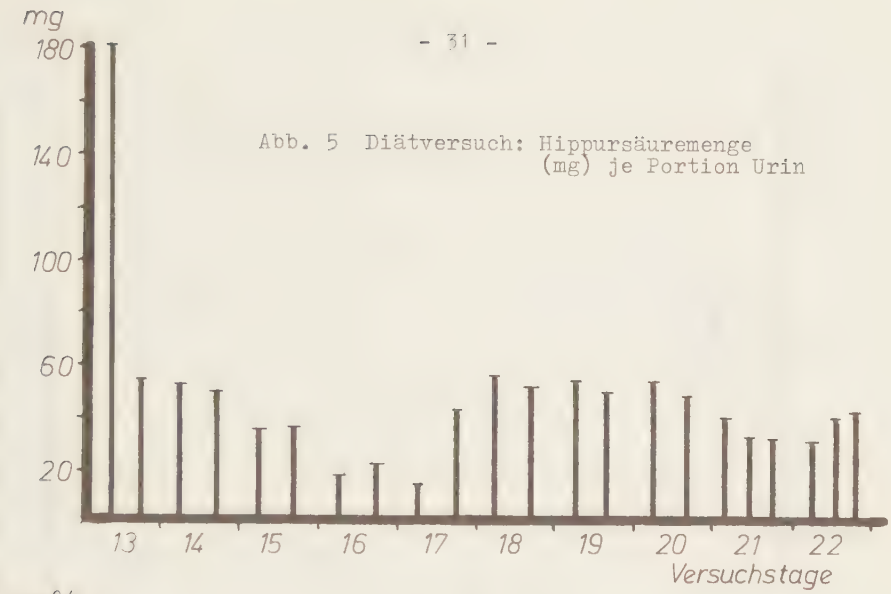
10

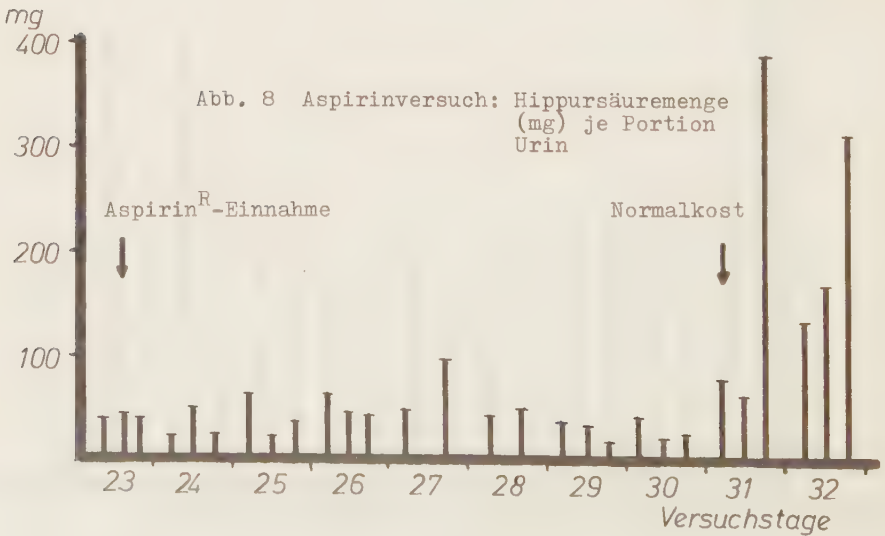
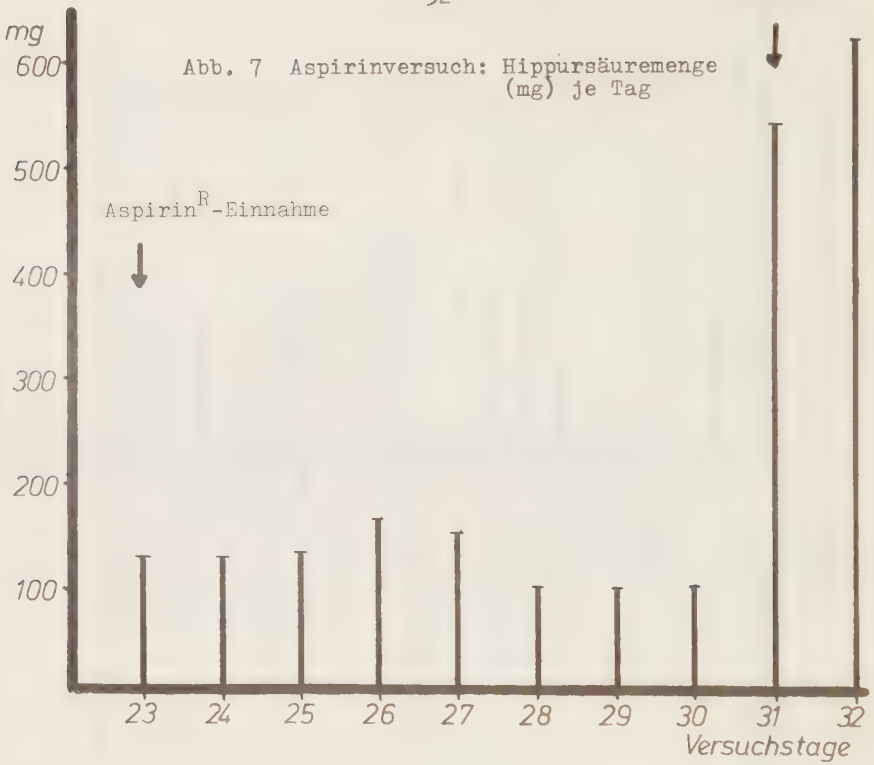
6

2

Abb. 6 Diätversuch: Hippursäuremenge
(mg%) je Portion Urin

Versuchstage





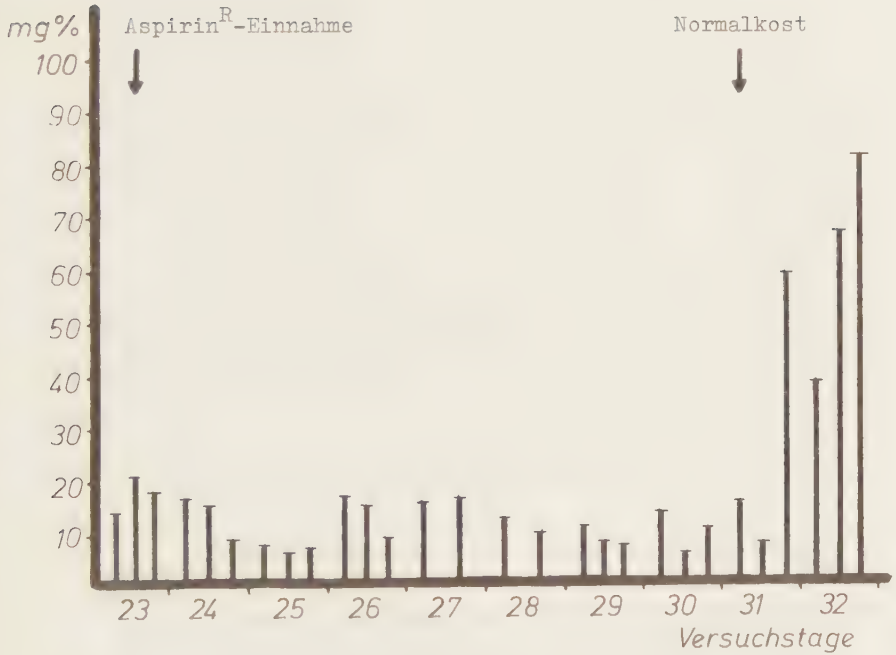


Abb. 9 Aspirinversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin

4. Diskussion

Leerversuch: Hippursäureausscheidung

Der Versuch wurde unter Normalkost durchgeführt. Es ergab sich ein Minimalwert von 101,2 mg Hippursäure pro Tag und ein Maximalwert von 234,1 mg Hippursäure pro Tag, der jedoch weit unter dem Wert (623,4 mg) liegt, der am Ende des Aspirinversuchs nach Übergang auf Normalkost am 32. Versuchstag erreicht wurde. Der Proband hatte an diesem Tag bewußt Nahrungsmittel zu sich genommen, die die Hippursäureausscheidung beeinflussen, nämlich Kaffee, Preiselbeeren und Alkohol. Die Schwankungsbreite liegt im physiologischen Bereich. Der Mittelwert wurde mit 148,8 mg gefunden. Dieser niedere Wert kommt dadurch zustande, daß die Ernährungsweise nahezu Diätcharakter aufwies.

Leerversuch: Hippursäureausscheidung (mg) je Portion Urin

Die Portion mit der geringsten Hippursäuremenge enthielt 15,5 mg, die mit der größten 107,3 mg. Als Durchschnittswert wurden 63,8 mg Hippursäure je Portion Urin gefunden. Die Werte liegen im Bereich der Norm.

Leerversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin

Die niedrigste Hippursäurekonzentration wurde mit 2,5 mg%, die höchste mit 20,6 mg% festgestellt. Eine direkte Beziehung zwischen der Konzentration und der ausgeschiedenen Harnmenge konnte nicht gefunden werden. Eine niedere Hippursäurekonzentration entsprach keiner grossen Harnmenge und umgekehrt.

Diätversuch: Hippursäureausscheidung (mg) pro Tag

Nachdem dem Probanden Diätkost auferlegt wurde, konnte man sehen, wie die Hippursäureausscheidung merklich abnahm. Der erste Tag stand noch deutlich unter dem Einfluß der Normalkost, er soll deshalb unberücksichtigt bleiben. Der zweite Tag zeigt einen deutlich erniedrigten Wert. Am vierten Tag wird der Minimalwert von 41,3 mg Hippursäure erreicht. Die Hippursäureausscheidung steigt darauf wieder an auf Werte zwischen 104 mg und 116 mg pro Tag. Als Maximalwert wurden 115,8 mg Hippursäure pro Tag ermittelt. Der Tagesmittelwert betrug 91,1 mg Hippursäure.

Diätversuch: Hippursäureausscheidung(mg) je Portion Urin

Auch hier findet man am ersten Tag noch deutlich die Einwirkung der Normalkost. Während des Versuchs erhielt man als Maximalwert 57,4 mg und als Minimalwert 15,0 mg Hippursäure pro Urinportion. Es zeigte sich, daß die Schwankungsbreite infolge der Diätkost deutlich geringer wurde. Der Mittelwert betrug 41,0 mg Hippursäure je Portion Urin.

Diätversuch: Hippursäure (mg%) je Portion Urin

Die Hippursäurekonzentration war ebenfalls reduziert und nicht so großen Schwankungen unterworfen. Der geringste Wert konnte mit 4,5 mg%, der größte mit 21,0 mg% gefunden werden.

Aspirinversuch: Hippursäureausscheidung (mg) pro Tag

Nach Einnahme von 2 Tabl. Aspirin^R wurden am ersten Versuchstag 134,7 mg Hippursäure gemessen, Der Minimalwert war 104,2 mg, der Maximalwert 168,8 mg Hippursäure pro Tag. Der Mittelwert wurde mit 130,3 mg Hippursäure pro Tag errechnet.

Aspirinversuch: Hippursäureausscheidung (mg) je Portion Urin

5 1/2 Stunden nach Einnahme des Pharmakons wurden in einer Urinmenge von 221 ml 47,3 mg Hippursäure ausgeschieden. Im Laufe des Versuchs fand man als Minimalwert 24,8 mg und als Maximalwert 102,6 mg Hippursäure pro Urinportion. Der Durchschnittswert betrug 47,6 mg Hippursäure je Portion Urin.

Aspirinversuch: Hippursäure (mg%) je Portion Urin

Der Wert nach Einnahme des Pharmakons war mit 21,4 mg% der höchste. Der Minimalwert wurde mit 6,3 mg% errechnet.

Normalwerte der Hippursäureausscheidung

Die in den Leerversuchen gefundenen Werte werden den Literaturangaben gegenübergestellt.

Tagesmittelwert: 0,63g - 0,7g (LANG und LEHNARTZ 1953)
- 0,392g (VAN SUMERE und Mitarb. 1969)

Eigene Werte:

Maximalausscheidung/Tag:	0,62 g
Maximalausscheidung in einer Urinportion:	0,39 g
Hippursäure pro Urinportion (Durchschnitt):	0,09 g

Vergleich der Werte der Hippursäureausscheidung bei Normalkost und bei Diätkost:

	Diätversuch	Leerversuch
Tagesmittelwert:	91,1 mg	148,8 mg
Maximalausscheidung pro Tag:	115,8 mg	234,1 mg
Maximalausscheidung pro Urinportion:	57,4 mg	107,3 mg
Hippursäureausscheidung pro Urinportion (Durchschnitt):	41,0 mg	63,8 mg

Vergleicht man die Werte bei Normalkost und bei Diätkost, kann man eine deutliche Reduzierung der Hippursäureausscheidung feststellen.

Einfluß von Aspirin^R auf die Hippursäureausscheidung

Am Tag der Medikamenteneinnahme (2 Tabl. Aspirin^R = 1 g Reinsubstanz) stieg die Hippursäureausscheidung von 115,8 mg auf 134,7 mg an. Drei Tage später erreicht sie ihr Maximum von 168,8 mg Hippursäure pro Tag. Die Probe unmittelbar nach der Medikamenteneinnahme enthielt 47,3 mg Hippursäure. Sie liegt etwas unterhalb des Durchschnittswertes von 47,6 mg.

	<u>Aspirinversuch</u>	<u>Diätversuch</u>
Minimalwert pro Urinportion	24,8 mg	15,0 mg
Maximalwert pro Urinportion	102,6 mg	57,4 mg
Durchschnittswert pro Urinportion	47,6 mg	41,0 mg
Durchschnittswert pro Tag	130,3 mg	91,1 mg

Einfluß von Aspirin^R auf die Ausscheidung von Benzoesäure

Nach Einnahme von Aspirin^R ließ sich mit der angegebenen Methode keine Benzoesäure finden. Die Angaben von G.SCHMIDT und K.WALZ, daß freie Benzoesäure im Urin stets in stark wechselnden Mengen vorkomme, konnte in den 32 Tage dauernden Versuchen ebenfalls nicht bestätigt werden.

Statistische Auswertung

Vor der Einnahme des Pharmakons wurde 10 Tage lang unter Einhaltung einer Diät die tägliche Hippursäureausscheidung in mg gemessen. Der erste Diättag stand deutlich unter dem Einfluß der Normalkost und wurde deshalb bei den Berechnungen nicht berücksichtigt. Der Mittelwert dieser Messungen beträgt 91,1 mg, die Standardabweichung 26,36 mg.

Nach der Einnahme des Pharmakons wurden 8 Tage lang Messungen durchgeführt. Der Mittelwert dieser Ergebnisse wurde mit 130,3 mg errechnet, die Standardabweichung mit 24,74 mg.

Mit Hilfe der t-Prüfung (DOERFFEL 1963: Analysenverfahren und -ergebnisse, S.42) wurden die Mittelwerte verglichen.

Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied mit 99,9%iger Wahrscheinlichkeit.

Zu diesem Ergebnis ist zu bemerken: Es ergab sich zwar ein signifikanter Unterschied, dies ist aber möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die Hippursäure und die Salicylursäure (o-Hydroxy-Hippursäure) auf der Woelm-F-Platte zwar optisch getrennt waren, aber nicht bewiesen ist, daß beide Substanzen technisch wirklich völlig getrennt wurden. Bei nicht vollständiger Trennung ist durch die ähnliche chemische Struktur leicht möglich, daß die tatsächlich ausgeschiedenen Mengen an Hippursäure fälschlicherweise überhöht sind. Eine andere Möglichkeit der Fehlerquelle ist die lange Laufzeit der Woelm-F-Platte während des Aspirinversuchs. Nachdem am 25. Versuchstag keine Salicylursäure mehr im UV-Licht ausgemacht werden konnte, wurde am 26. Versuchstag die ursprüngliche Laufzeit wieder eingehalten. Dadurch lassen sich die beiden hohen Hippursäurewerte am 26. und 27. Versuchstag erklären. Es ist anzunehmen, daß an den beiden Tagen noch Salicylursäure vorhanden war, die aber optisch nicht gefunden werden konnte. Zudem ergaben sich durch den geringen Verlust an Substanz während des kürzeren Laufs höhere Werte.

5. Zusammenfassung

Die Aufgabe dieser Arbeit war es, die Ausscheidung von Hippursäure und Benzoesäure im menschlichen Urin nach Einnahme von Aspirin^R zu untersuchen.

In verschiedenen Versuchsreihen wurden zunächst die Normalwerte der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson ermittelt. Während dieses sogenannten Leerversuchs durfte der Proband Nahrungsmittel jeglicher Art zu sich nehmen. Der Tagesmittelwert betrug dabei 148,8 mg Hippursäure. Danach wurde der Versuchsperson eine Diätkost auferlegt, die darauf abzielte, die exogenen Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen, auszuschalten. Der Tagesmittelwert während des Diätversuchs wurde mit 91,1 mg Hippursäure errechnet.

Die beiden Versuchsreihen waren nötig, um an das eigentliche Problem heranzugehen. Nach Ausschalten aller äußeren Faktoren sollte erforscht werden, ob sich durch die Einnahme von 2 Tabl. Aspirin^R die Hippursäureausscheidung verändern würde. Es war also nötig, weiterhin Diätkost einzuhalten. Während des 8 Tage dauernden Versuchs konnte eine Veränderung der Hippursäureausscheidung festgestellt werden. Der Tageswert nach der Aspirineinnahme betrug 134,7 mg Hippursäure, der Tagesmittelwert während der Diätkost 91,1 mg.

Es ergab sich zwar ein signifikanter Unterschied, es ist jedoch nicht sicher zu sagen, ob die Hippursäure und die Salicylsäure (o-Hydroxy-Hippursäure), die optisch völlig getrennt waren, durch das angewandte Verfahren auch technisch völlig getrennt werden konnten.

Eine weitere Aufgabe dieser Arbeit war es, festzustellen, ob in frischem Urin freie Benzoesäure enthalten ist. In den Vorversuchen wurden 50 Urinproben ausgewertet. In keiner konnte freie Benzoesäure nachgewiesen werden. Nach Einnahme von Aspirin^R ließ sich ebenfalls keine finden.

5. Literaturverzeichnis

2. ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS, R.T. WILLIAMS
Species differences in the aromatisation of quinic
acid in vivo and the role of gut bacteria.
Biochem. J. 116, 437 (1970)
1. ANONYMUS
Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage, Pharma, Basel 1968
3. BERNHARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER
Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im
Tierkörper.
Helv. Chim. Acta XXXVIII, 1438 (1955)
4. BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H. KASS
Cranberry Juice and the antibacterial action
of hippuric acid.
J. Lab. Clin. Med. 54, 881 (1959)
5. BÖHMER, A., A. JUCKENACK, J. TILLMANS
Handbuch der Lebensmittelchemie.
I, "Allgemeine Bestandteile der Lebensmittel"
Springer, Berlin 1933
6. BRIDGES, J.W., M.R. FRENCH, R.L. SMITH, R.T. WILLIAMS
The fate of benzoic acid in various species.
Biochem. J. 118, 47 (1970)
7. COTRAN, R., M.I. KENDRICK, E.H. KASS
Role of intestinal bacteria in aromatization of
quinic acid in man and guinea pig.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 424 (1960)

8. DASTUR, D.K., J.D. MANN, W. POLLIN
Hippuric acid excretion, coffee and schizoprenica.
Arch. Gen. Psychiat. 9, 79 (1963)
9. DEISEL, K.
Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von
Bromdiaethylcarbamid im Harn.
Erlangen, Med. F. Diss. (1955)
10. DERACHE, R., J.GOURDON
Métabolisme d'un conservateur alimentaire:
l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters.
Food. Cosmet. Toxic. 1, 189 (1963)
11. DESPOPOULOS, A.
Congruence of excretory funktion in liver and
kidney: hippurates.
Amer. J. Physiol. 210, 760 (1966)
12. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1a
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954 b
13. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2a.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
14. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
15. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966

16. GARFINKEL, D.
A metabolic inhomogeneity of glycine in vivo.
J. Biol. Chem. 238, 2435 (1963)
17. GEORGI, F.
Konstitutionspathologische Probleme bei endogenen
Psychosen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 185, 603 (1950)
18. HOFFER, A., H. OSMOND, J. SMYTHIES
Schizophrenia: A new approach.
II. Result of a years research.
Brit. J. Psychiat. 100, 29 (1954)
19. JOHANNSEN, W.J., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMANN,
A. NEGRETE
A re-examination of the hippuric acidanxiety
relationship.
Psychosom. Med. 24, 569 (1962)
20. KADELBURG, I.
Die Hippursäureausscheidung im Urin.
Erlangen, Med. F. Diss. (1971)
21. LA DOU, J., G.L. ELLMANN, E. CALLAWAY,
I.F. EDWINSTER, R.L. CHRISTENSEN
Correlates of manifest anxiety.
J. Psychosom. Res. 6, 41 (1962)
22. LANG, K.
Verträglichkeit der Benzoesäure.
Zschr. Lebensmittelunters. Forsch. 112, 394 (1960)

23. LEVI, R., . . .
Klinische Erfahrungen über die Leistungsfähigkeit
des modifizierten Hippursäuretests und einer neuen
Leberstütztherapie bei Schizophrenen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 188, 26 (1952)
24. LIEGLER, D.G., E.S. HENDERSON, M.A. HAHN,
V.T. OLIVERO
The effect of organic acids on renal clearance
of methotrexate in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 101, 849 (1969)
25. LOWE, G., A. WILLIAMS
Papain catalysed hydrolysis of some hippuric esters.
Biochem. J. 96, 199 (1965)
26. MØLLER, K.O.
Pharmakologie.
4. Auflage
Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1961
27. MOUGDAL, N.R., E. RAGHUPATHY, P.S. SARMA
Effect of thyroid imbalance on the detoxication
of benzoic acid in the rat.
Endocrinology 64, 326 (1959)
28. PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMANN
Urinary hippuric acid excretion as an index of
toluene exposure.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 (1967)
29. RÖMPP, H.
Chemie Lexikon
6. Auflage
Franck'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1966

30. SCHMIDT, G.
Vorkommen und Ausscheidung von -Äthyloxybuttersäure
nach Adalinaufnahme.
Arch. Exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)
31. SINGER, P.
Diabetische Nephropathie.
Clearance-Untersuchungen und ihre Beziehungen zu
morphologischen Befunden.
Med. Klin. 61, 1210 (1964)
32. STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER
Über Kupplungsprodukte aus Glutaminsäure, Glutamin,
Asparagin und aromatische Carbonsäuren.
Clin. Chim. Acta 9, 285 (1964)
33. STRUWE, F.E.
Untersuchungen an Schizophrenen mit der kombinierten
Hippursäureprobe und mit Serumlabilitätsreaktionen.
Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1 (1953)
34. STRUWE, F.E.
Benzoesäureentgiftung bei Schizophrenie.
Nervenarzt 27, 25 (1956)
35. TEUCHY, H., C.F. VAN SUMERE
Quantitative thin-layer chromatographic determination
of hippuric acid in rat urine.
Clin. Chim. Acta. 25, 79-86 (1969)
36. VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H. PE, R. VERBEKE,
J. BEKAERT
Quantitative investigation on the hippuric acid
formation in healthy and diseased individuals.
Clin. Chim. Acta. 26, 85 (1969)

37. VOLLGRAF, G.
Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität verschiedener Formen der multiplen Sklerose im kombinierten Hippursäuretest.
Psychiat. Neurol. 154, 50 (1967)
38. WALZ, K.E.
Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des Nachweises von Adalin im Harn.
Erlangen, Med. F. Diss. (1954)
39. WEBB, R.E., E. SHAH, E.L.R. STOKSTAD
Effect of folic acid and vitamin B₁₂ on excretion of hippuric acid and forminoglutamic acid.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 19 (1966)
40. WEISS, G.
Diagnostische Bewertung von Laborbefunden.
J.F. Lehmann, München 1970
41. WILLIAMS, R.T.
Detoxication Mechanisme.
2. Auflage
Chapmann & Hall LTD, London 1959
42. ZIENER, H.
Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Hippursäure und Benzoesäure im menschlichen Harn.
Erlangen, Med. F. Diss (1972)

Herrn Prof.Dr.Dr. E. Weinig danke ich für die freundliche Unterstützung durch Überlassung eines Arbeitsplatzes, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Koreferates.

Bei Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt bedanke ich mich besonders herzlich für die Überlassung des Themas und für ihre stets in übergroßem Maße gewährte freundliche Hilfe.

Frau M. Pétenyi bin ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung dankbar.

Lebenslauf

Geboren: 29. Oktober 1945

Volksschule: Volksschule an der Maximilianstraße
in Nürnberg vom 2.9.52 bis 19.7.56

Höhere Schule: Realgymnasium Nürnberg (jetziges Will-
stätter Gymnasium) vom 1.9.56 bis
19.7.66

Wehrdienst: Ableistung des 18-monatigen Grund-
wehrdienstes in einer Sanitätsein-
heit der Bundeswehr vom 3.10.66 bis
31.3.68

Studium der
Zahnheilkunde: Studienbeginn: 1.5.68 an der Fried-
rich-Alexander-Universität Erlangen-
Nürnberg
Zahnärztliche Vorprüfung: 22.9.70
Zahnärztliche Prüfung: 27.4.73.
Bestallung als Zahnarzt: 11.5.73

Studium der
Medizin: Studienbeginn: 15.4.71 an der Fried-
rich-Alexander-Universität Erlangen-
Nürnberg
Ärztliche Vorprüfung: 18.8.71.



Buchdruckerei Ludwig Müller - 852 Erlangen, Fahrstraße 5